



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 395 075 B

B3i

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 3355/86

(51) Int.Cl.⁵ : G01N 24/08

(22) Anmeldetag: 17.12.1986

G01N 24/00

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1992

(45) Ausgabetag: 10. 9.1992

(73) Patentinhaber:

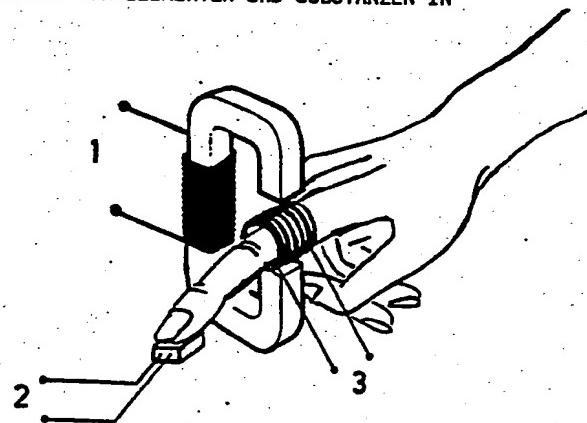
CHIRAL IRVIN SORIN DIPL.ING.
A-8010 GRAZ, STEIERMARK (AT).

(54) VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG VON ELEMENTEN UND SUBSTANZEN IN
WÄSSRIGEN LÖSUNGEN

(57) Bei der Bestimmung der Konzentration der Blut- und
Gewebeparameter erweist sich die Ermittlung der Konzen-
tration der freien Glucose und der freien Fettsäuren in
Hinblick auf die zeitliche Erkennung, richtige Behand-
lung und Überwachung von Diabetes mellitus von großer
Bedeutung.

Dies wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß die
NMR-Spektren einerseits bei maximaler Blutströmung und
andererseits im stationären Zustand aufgenommen werden.
Aus der Differenz der zwei Spektren wird die Konzen-
tration der beweglichen und stationären Elemente ermit-
telt.

Als Vorrichtung für das Meßprinzip dient eine Spule
1, die auf einem Eisenkern angeordnet ist und in dessen
Luftspalt eine Sende-Empfangs-Spule 3 vorgesehen ist,
die den Finger umgibt. Zur Überwachung der Blutströmung
ist der Aufnehmer 2 vorgesehen.



B

AT 395 075

BEST AVAILABLE COPY

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Elementen und Substanzen in wäßrigen Lösungen, deren Atomkerne ein magnetisches Moment aufweisen, mittels Nuclear-Magnetic-Resonanz-Spektroskopie, bei der die angeregten Atomkerne in Abhängigkeit von den Relaxationszeiten und Repetitionszeiten der untersuchten Elemente und Substanzen und von der Dauer des Sende-Empfangsverlaufes einer hochfrequenten Sende-Empfangsspule der NMR-Spektroskopien ermittelt werden, sowie eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

10 Bei der Bestimmung der Konzentration der wichtigsten Blut- und Gewebeparameter (Na, Cl, K, Mg, Ca, anorganische Phosphate, Kreatinphosphate, Adenosintriphosphate, Zuckerphosphate, Fettbestandteile, freie Glucose, Glucoseverbindungen, Gewebewasser u. a.) erweist sich die Ermittlung der Konzentration der freien Glucose und der freien Fettsäuren im Hinblick auf die zeitliche Erkennung, richtige Behandlung und Überwachung von Diabetes mellitus, von besonders großer Bedeutung.

15 Das physikalische Prinzip der NMR-Spektroskopie ist bekannt. Wenn Atomkerne mit einem magnetischen Moment einem starken Magnetfeld ausgesetzt werden, richten sich die Atomkerne in Richtung des konstanten Magnetfeldes. Bestrahlt man jetzt die Kerne mit einer Radiowelle bestimmter Frequenz, dann senden die Kerne nach Ausschalten der Radiowelle ein Signal aus, das in der Frequenz mit der ausgestrahlten Radiowelle, und in der Intensität mit der Anzahl der angeregten Kerne, übereinstimmt.

20 In der US-PS 4 319 190 ist eine Methode zur NMR-Spektroskopie beschrieben, die auf der Überlagerung von Magnetfeldern beruht.

25 Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren der eingangs zitierten Art zu schaffen, daß auf einem einfachen apparativen Konzept beruht und eine höhere Empfindlichkeit als die herkömmlichen Methoden aufweist. Ferner soll die Vorrichtung nicht nur stationär einsetzbar sein, sondern auch hinreichend klein und leicht, um transportabel zu sein.

30 Die Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der angeregten Atomkerne durch die Strömungsverhältnisse im untersuchten Meßbereich, der aus einem definierten beweglichen, flüssigen Anteil und stehenden, flüssigen Anteil besteht, ermittelt wird, wobei aus den Anteilen bei verschiedenen Strömungszuständen die Konzentration der beweglichen flüssigen Elemente und stehenden flüssigen Elemente bestimmt wird.

35 Mit der Erfindung ist es erstmals möglich, ein hochempfindliches, schnelles, nicht invasives und reproduzierbares Verfahren zur quantitativen Bestimmung von biologischen Substanzen und Elementen auch in sehr kleinen Konzentrationen aufgrund der chemischen Elemente und chemischen Zusammensetzung (chemische Verschiebung) zu schaffen. Sowohl im intracellulären Raum der Gewebe, als auch im extracellulären Raum (Blut-Plasma und Interstitial-Flüssigkeit), können in Gegenwart von anderen Substanzen die gewünschten Substanzen quantitativ bestimmt werden.

40 Die Meßmethode ist erfindungsgemäß für Messungen am lebenden Organismus und für Messungen im Vitro geeignet.

45 Nach einer besonderen Ausgestaltung der Erfindung werden die Nuclear-Magnetic-Resonanz (NMR) Spektren einerseits bei maximaler Blutströmung, am Anfang der steigenden Flanke des Blutstrompulses und andererseits im stationären Zustand des Blutstrompulses aufgenommen und aus der Differenz der zwei Spektren wird die Konzentration der beweglichen und stationären Elemente ermittelt.

50 Dadurch ist es möglich, die Konzentration von einzelnen Elementen und Substanzen im Blut eindeutig zu bestimmen.

55 Die Dauer des Radioimpulses (Sendezzeit) kann man, für die zwei Fälle gleich, oder unterschiedlich einstellen. Die Dauer der Relaxationszeit, welche der Dauer der Rückkehr der Atomkerne aus dem angeregten Zustand in den Gleichgewichtszustand entspricht und die vom Bindungszustand der Atome abhängt, die unmittelbar nach dem Radioimpuls folgt, ist für die Messung bei maximaler Blutströmung theoretisch unbegrenzt, da man nur den Beitrag der Intracellulären- und Interstitialflüssigkeit mißt. Bei der Messung im stationären Zustand, wo man die gesamte Körperflüssigkeit untersucht, ist die Relaxationszeit von der Dauer der stehenden Welle (keine arterielle Blutströmung) abhängig. Die Dauer der stehenden Welle, die nach der Incisur beginnt und die durch den Schluß der Aortenklappen entsteht, und eine kleine negative Druckschwankung im absteigenden Teil der Pulskurve darstellt, und kurz vor der steigenden Flanke durch die Systole endet, ist von der Herzfrequenz bestimmt und liegt zwischen 0,35 bis 0,45 Sekunden je nach der Herzrate (60 bis 80 Schläge/Minute). Je niedriger die Herzfrequenz ist, desto länger wird die Dauer der stehenden Welle sein.

Für Relaxationszeiten größer als 0,1 Sekunden muß man, um keine reduzierte Signalintensitäten im resultierenden Spektrum zu erhalten, mit einer Repetitionszeit, welche die Zeit zwischen zwei NMR-Spektroskopien ist, die mindestens 3 mal so groß wie die Relaxationszeit ist, rechnen.

60 In diesem Fall wird der nächste Sendeimpuls erst nach einer Pulsperiode stattfinden und dadurch eine Repetitionszeit haben, die wenigstens 3 mal so lang dauert, als die Relaxationszeit. Für noch längere Relaxationszeiten kann man auch nach 2 oder mehreren Pulsperioden den Meßvorgang wiederholen (Sende-Empfang).

Es ist auch eine weitere Ausgestaltung der Erfindung, daß bei kurzen Repetitionszeiten mehrere NMR-Spektren während einer Pulsperiode aufgenommen werden, während bei längeren Repetitionszeiten nach zwei oder mehreren Pulsperioden der Meßvorgang wiederholt wird, wobei die Messungen abwechselnd bei maximaler und minimaler Blutströmungsgeschwindigkeit durchgeführt werden.

Die Empfindlichkeit der NMR-Spektroskopie kann durch die Vergrößerung der Besetzungs Zahldifferenz des Energieniveaus verbessert werden, welches durch Vergrößerung der äußeren Magnetfeldstärke erreicht werden kann.

$$E = g \frac{h}{2} B_0$$

wo:

- E - Energiedifferenz
- g - gyromagnetisches Verhältnis (kernspezifische Konstante)
- B_0 - Magnetfeldstärke
- h - Plancksches Wirkungsquantum

Die Erhöhung der Magnetfeldstärke bei Ganzkörpermeßsystemen ist durch die begrenzte Eindringtiefe der Radiofrequenzen, durch die Zunahme des Körperwiderstandes im Inneren mit der Frequenz (Haut- oder Skineffekt) im biologischen Material beschränkt (10 MHz etwa 25 cm und 100 MHz etwa 8 cm).

Durch das erfindungsgemäße Verfahren ist bei der Untersuchung am menschlichen Finger nur eine Eindringtiefe von 1 cm bis 1,2 cm notwendig und daher sind viel höhere Radiofrequenzen möglich, als bei zur Zeit angewandten Spektrometern.

Aus der Larmor-Beziehung:

$$f_0 = g \frac{1}{2} B_0$$

wo:

f_0 - Resonanzfrequenz

folgt, daß die Größe der Resonanzfrequenz nur von der Feldstärke abhängt. Die Grenzen sind dabei durch den technischen Aufwand und die biologische Belastung festgelegt.

Die Resonanzfrequenzen der Atomkerne liegen bei Magnetfeldstärken von 0,1 bis 12 Tesla zwischen 1 und 500 MHz.

Außer der Verbesserung der Empfindlichkeit durch die Erhöhung der Feldstärke, muß das erzeugte Feld im Meßbereich eine Magnetfeldhomogenität in der Größenordnung von 10^{-7} und noch besser aufweisen. Diese Anforderungen an den Magneten im interessierten Bereich, wird durch die minimalen Abmessungen des untersuchten Meßvolumens gewährleistet, welches einigen Hunderten mm^3 für Messungen an verschiedenen Gliedern des Fingers und für Messungen über den ganzen Finger einigen cm^3 entspricht.

Weiters ist es Aufgabe der Erfindung eine Konstruktion eines hochempfindlichen NMR-Spektrometers mit einem hochempfindlichen Pulsaufnehmer oder Flowmeter zu schaffen.

Zur Durchführung des Verfahrens wird eine Vorrichtung mit einer Sende-Empfangsspule vorgeschlagen, die entsprechend einer Weiterbildung der Erfindung dadurch gekennzeichnet ist, daß die Sende-Empfangsspule einen vorbestimmten Durchmesser aufweist, sodaß sie einen Bereich oder einen ganzen menschlichen Finger bei der Messung umschließt und wobei die Blutströmungsverhältnisse mit einem mit der Vorrichtung in Verbindung stehenden Pulsaufnehmer erfassbar sind.

Für die Erzeugung des statischen Magnetfeldes kann man Eisenkernmagnete (Homogenität wird von technologischen Faktoren bestimmt, wie niedriger Streufaktor, wodurch große Feldstärken möglich sind und geringe Beeinflussung der Umgebung durch das Magnetfeld) verwenden, oder Widerstands-Luftspulmagneten, die aus zwei Spulenpaaren mit einer gemeinsamen Achse (sehr gute Homogenität, niedrige Feldstärke möglich, großer Streufaktor, starke Beeinflussung der Umgebung durch das statische Magnetfeld) bestehen, oder auch supraleitende Luftspulmagnete benützen.

Für die Erhöhung der Homogenität kann man Gradientenspulen für Modulation des statischen Feldes benützen. Für die Messung am menschlichen Finger braucht man etwa 2,5 cm bis etwa 4 cm je nach Fingerdurchmesser und

eine nützliche Fläche des statischen Magnetfeldes die, dem untersuchten Fingerbereich entspricht, zwischen ungefähr $0,25 \text{ cm}^2$ und 25 cm^2 .

Ein anderer Vorteil der minimalen Meßanordnung besteht in der Möglichkeit der direkten Abschirmung der Meßstelle gegen Radiofrequenzstörungen mittels Kupferblech oder geschlossener Abschirmkäfige aus radiofrequenzdämpfendem Material (Metallgitter).

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung ist an den Enden der Sende-Empfangsspule ein Befestigungsmittel für den Finger angeordnet. Dadurch werden Fehler der Messungen vermieden.

Durch einen elastischen Gummiring kann man beim untersuchten Finger die Blutversorgung unterbrechen und dadurch die zeitlichen Veränderungen der verschiedenen Elemente untersuchen, sowohl in der Zeitspanne, wenn kein Blut fließt, als auch nach der Abnahme des Gummiringes.

Die Funktion des Gummiringes kann auch durch den ersten verstellbaren Unterstützungsring erreicht werden.

Die Unterbrechung des Blutstromes wird mittels Pulsaufnehmer kontrolliert.

Bei längeren Relaxationszeiten als einer Pulsperiode sollte die Längenabmessung der Sendespule größer als die der Empfangsspule sein.

Für die Aufnahme der Blutströmungsverhältnisse und des NMR-Spektrums vom gleichen Finger kann ein verstellbarer Pulsaufnehmer vorgesehen werden, wodurch eine optimale Anpassung der Vorrichtung an Kinder-, Frauen- und Männerfinger erreicht wird.

Das NMR-Spektrometer kann auch mit einer Regel- und/oder Dosiereinrichtung verbunden werden, die Medikamente in löslicher Form abgibt. Dadurch ist gewährleistet, daß immer die richtige Medikamentenmenge dem Körper zugeführt wird.

Weiters ist es günstig, das NMR-Spektrometer mit einem Rechner zu verbinden, der die Reihenfolge der zu untersuchenden Elemente in Abhängigkeit von den Meßwerten der bereits untersuchten Elemente festlegt. Mit diesem Rechner können dann die Meßwerte von verschiedenen Elementen verknüpft werden, wodurch eine Diagnose von Fehlfunktionen im menschlichen Körper gestellt werden kann.

Der Pulsaufnehmer, sowie die Sende-Empfangsspule könnten auch mit einer Dosiereinrichtung im menschlichen Körper implantiert werden, wobei die Erzeugung des statischen Feldes außerhalb oder innerhalb des menschlichen Körpers erfolgt und wodurch eine Ortsgebundenheit des Patienten gegeben ist.

Zusätzlich ist es durch eine kleine Meßanordnung möglich, die Beeinflussung der Umgebung durch das statische Magnetfeld auf ein Minimum zu reduzieren. Selbstverständlich ist es auch möglich den Magnet, die Sende-Empfangsspule, das Blutströmungsaufnahmegerät, die Datenverarbeitung und Datendarstellung kompakt in einem einzigen Gehäuse unterzubringen.

Die NMR-Spektren von biologischen Untersuchungen zeigen ausschließlich Signale von leicht beweglichen und kleinen Molekülen.

Die NMR-Signale von Feststoffen oder großen Molekülen (Knochengewebe, Enzymen, Proteinen, Membranen, usw.) werden nicht aufgenommen.

Daraus ergibt sich die Möglichkeit differenzierter Untersuchungen der Komponenten der intracellulären Flüssigkeit und der extracellulären Flüssigkeit (Blutplasma und Interstitialflüssigkeit) durchzuführen. Mit Hilfe eines hochempfindlichen Aufnehmers wird entweder von dem gleichen Finger von dem man das NMR-Spektrum aufnimmt, oder von einem anderen Finger die Strömungsveränderung, oder die Pulskurven (Strompuls) aufgenommen u. zw. mit einem Ultraschall-Flowmeter oder einem Doppler-Flowmeter mit photoelektrischem Wandler. Es wird bevorzugt, die Pulsaufnehmer oder die Flowmeter vor dem QRS-Komplex der ein Teilabschnitt einer EKG-Periode ist, für die bessere und genauere Einstellung des Synchronisationssignals durch die direkte Messung des gewünschten Parameters (Blutströmung) in unmittelbare Nähe des NMR-Spektrometers zu bringen. Die Steuerung der Sende-Empfangsspule des NMR-Spektrometers wird von den Blutströmungsverhältnissen gewährleistet.

Das NMR-Signal kann während einer Pulsperiode zweimal aufgenommen werden. Für Repetitionszeiten im ms-Bereich und noch für kürzere Abfolgen können auch mehrere NMR-Spektren während einer Pulsperiode aufgenommen werden.

Messung 1:

Während der maximalen Blutströmung, so daß das bewegte Volumselement des Blutes bei dem NMR-Spektrum keinen Beitrag bringt, während das Signal der Intracellulär- und Interstitialflüssigkeit entspricht.

Messung 2:

Im stationären Zustand (während der stehenden Welle), so daß das aufgenommene Spektrum der gesamten intra- und extracellulären Flüssigkeit entspricht.

Die Abmessungen des Volumselementes müssen so dimensioniert werden, daß die Anzahl der Kerne, die während des Meßzeitraumes das Volumen verlassen und daher keinen Beitrag zum NMR-Signal mitbringen, genau definiert sind.

Der günstigste Augenblick für die Radiowelleneinstrahlung ist der Anfang der steigenden Flanke des Blutstrom-pulses. Aus dieser Bedingung ergibt sich ein möglichst kleines Meßvolumen. Eine Verbesserung der Meßbedingungen für den Fall, daß möglichst viele Kerne in der Sendezeit den Meßraum verlassen, kann durch eine günstige Dauer des Radioimpulses erzielt werden. So werden z. B. bei einem langen Radioimpuls mehr Kerne die Meßzone verlassen, als bei einem kürzeren Radioimpuls (z. B. 5 ms und 50 µs). Zusätzlich hat ein längerer Radioimpuls den Vorteil einer niedrigen Ausgangsleistung.

Um die Störungen, die durch die kontinuierliche Blutströmung (Venenteil) und die Kerne, die im Grenzbereich nur einen statistischen Beitrag haben, entstehen, zu verringern, ergibt sich als günstigstes Meßelement eine Form bei der das Verhältnis Volumen zur Oberfläche maximal ist (Kleine Oberfläche mit großem Volumen).

Das gewünschte Meßvolumen wird durch die günstige Dimensionierung der Sende-Empfangsspule erreicht.

Es ergibt sich das Grundglied oder Mittelglied des Fingers als günstigste Meßzone für das NMR-Spektrum. Je nachdem, ob man die Volumenströmung am selben Finger mißt oder nicht, kann man eventuell auch das Endglied des Fingers für die Erstellung des Spektrums benützen.

Im Fall, daß die Blutströmung vom gleichen Finger abgenommen wird, wie das NMR-Signal, wird das Endglied des Fingers für den Pulsaufnehmer benötigt.

Der Pulsaufnehmer oder Flowmeter kann aber durch eine einfache Einrichtung auch vom Unterarm (z. B. Bereich des distalen radio-ulnar Gelenk) aufgenommen werden. Durch diese Meßanordnung wäre das Steuersignal für den Radioimpuls vor der Meßstelle des NMR-Spektrums und nicht nachher, wie es im Falle des Pulsaufnehmers am Endglied des Fingers wäre.

Die Störungen der aktiven Kerne im Grenzbereich können der Methode nach, durch die Differenz der Signale im stationären und dynamischen Zustand beseitigt werden, da sowohl die kontinuierliche Strömung des Blutplasmas im Venenteil, als auch die statistischen Beiträge der Kerne im Grenzbereich in beiden Fällen gleich sind.

Man erhält dadurch mit sehr großer Genauigkeit die untersuchten Parameter des arteriellen Blutsystems.

Es wird dem Prinzip nach abwechselnd immer bei minimaler Blutströmung (stationärer Zustand) und maximaler Blutströmung (dynamischer Zustand) gemessen. Man kann aber, je nach Bedarf, auch nur einen Meßzustand messen (stationär oder dynamisch). Die Wiederholung des Meßvorganges wird für die Verbesserung der Spektralqualität durch Aufsummierung mehrerer Einzelspektren benützt. Durch Einhalten der Bedingung, Repetitionszeit ist mindestens 3 mal so lang wie Relaxationszeit, kann man für das Signal-Rausch-Verhältnis (S/R) folgende Beziehung benützen:

30

$$(S/R)_n = n (S/R)_1$$

35 n - Zahl der Durchläufe (Einzelspektren)
 S - Signalintensität
 R - Rauschintensität

40 Durch diese Methode erhält man in einer kurzen Meßzeit (einige Sekunden bis einige Minuten, abhängig vom untersuchten Element) eine Verbesserung des Verhältnisses Signal zum Untergrundrauschen.

Eine andere neue Möglichkeit zur Verbesserung der Signalaufnahme und zur Aufnahme von längeren Relaxationszeiten wird durch die neue Konstruktion und Steuerung der Sende-Empfangsspule erreicht.

Mit der neuen Konstruktion, größere Sende- als Empfangsspule, wird der Radioimpuls über einen großen Bereich ausgestrahlt (z. B. den ganzen Finger), aber das Empfangssignal wird nur von einem kleineren, aber genau definiertem Bereich aufgenommen und ausgearbeitet. Durch die neue Anordnung der Empfangsspule wird auch, bedingt durch die Abmessungen dieser Empfangsspule, der Randbereich in dem gleichen Zustand sein, wie der Meßbereich. Dadurch werden Artefakte aufgehoben, die an den Grenzflächen des Meßbereiches, durch den nicht definierten Zustand entstehen könnten.

50 Durch die Anwendung der neuen Sende-Empfangsspule können viel längere Relaxationszeiten gemessen werden.

Zum Beispiel:

Bei der Messung 1:

55 bei der man während der Blutströmung nur die Intracelluläre- und Interstitialflüssigkeit mißt, kann man den gleichen Anteil der Radiospule zum Senden und Empfangen benützen. Der Zustand der untersuchten, angeregten Kerne kann durch längere Zeit aufgenommen werden.

Bei der Messung 2:

bei der man im stationären Zustand mißt, ist die Relaxationszeit von der Zeit der stehenden Wellen begrenzt. Man mißt die Aktivität der Gesamtlüssigkeit, die sich im Meßbereich der Meßspule befindet. Durch das Einstrahlen der Radiofrequenzenergie über einen größeren Bereich als der des Meßbereiches (z. B. den ganzen Finger) wird ein größerer Bereich angeregt, so, daß während des dynamischen Zustandes im Meßbereich, Blutplasma mit angeregten Kernen eindringen wird, die den gleichen Relaxationsgesetzen unterliegen, wie die Kerne der Intracellulär- und Interstitialflüssigkeit. Die Dauer der Relaxationszeit ist in diesem Fall viel größer, hängt aber trotzdem von der Größe des angeregten Bereiches und von dem veränderlichen, arteriellen Blutvolumen ab, das sich während des Meßvorganges im Meßraum befindet. Der Sendeteil der Spule wird dem ganzen Bereich entsprechen, während der Empfangsteil nur dem Meßbereich entspricht.

Es ergeben sich durch die Anwendung der neuen Sende-Empfangsspule bessere Meßbedingungen und daher bessere Meßergebnisse.

Auch bei diesem Meßverfahren ergibt sich die Notwendigkeit der Synchronisierung des Sende-Empfangs-Signals, mit dem Verlauf des Strompulses.

Die einzelnen Abklingkurven werden aufsummiert (haben die Form einer abfallenden Exponentialfunktion), und erst nachher wird eine Fourier-Transformation durchgeführt. Es ergeben sich spezifische NMR-Spektren für jedes Element und seine chemischen Verbindungen.

Die Erfindung wird anhand der in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Fig. 1A und 1B zeigen die prinzipiellen Anordnungen für das Meßprinzip des NMR-Spektrometers.

Fig. 2 eine schematische Darstellung des Spektrometers,

Fig. 3 die prinzipielle Bauweise der Sende-Empfangsspule mit unterschiedlichem Wirkungsbereich und

Fig. 4 eine prinzipielle Anordnung.

In der Fig. 1A und 1B ist die prinzipielle Anordnung für das Meßprinzip des NMR-Spektrometers dargestellt. Zur Erzeugung des statischen Magnetfeldes ist die Spule (1), die auf einem Eisenkern angeordnet ist, vorgesehen. Im Luftspalt dieses Eisenkernes befindet sich die Sende-Empfangsspule (3), die mit einer Hochfrequenzspannung gespeist wird. Zur Überwachung der Blutströmung ist der Aufnehmer (2) vorgesehen. Wie aus den beiden Figuren ersichtlich, wird der Finger von der Sende-Empfangsspule umgeben. Gemäß der Fig. 1A ist der Aufnehmer (2) am Endglied des Fingers angeordnet. Gemäß Fig. 1B ist der Aufnehmer (2) am radio-ulnar-Gelenk befestigt.

In der Fig. 2 ist die schematische Darstellung des Spektrometers dargestellt.

Über die Eingabe (11) wird das zu untersuchende Element angegeben. In der Steuerung (12) wird das günstigste Verhältnis zwischen der statischen Magnetfeldstärke und der Resonanzfrequenz, die von dem Radiofrequenz-Sender (14) eingestrahlt wird, eingestellt. Mittels eines an das Spektrometer angeschlossenen Mikrocomputers wird das zu untersuchende Frequenzfenster-Spektrum festgelegt. Die zeitliche Steuerung der Sende- und Empfangszeit des Senders (14) und des Empfängers (15) erfolgt mit Unterstützung des Mikrocomputers und dem Signal vom Pulsaufnehmer (13). Aus dem Pulsverlauf ergibt sich die Dauer der Systole (S), der Diastole (D) und der stehenden Weile des Arteriensystems (T), die sowohl die Sende- und Empfangsdauer, als auch deren Reihenfolge bestimmt. Das aufgenommene Signal wird verstärkt und im Analog-Digital-Wandler (16) digitalisiert. Um ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, wird das Signal in der Einrichtung (17) aufsummiert. Die Umwandlung „Zeit-Funktion“ in eine „Frequenz-Funktion“ wird durch eine Fourier-Transformation in der Schaltung (18) durchgeführt.

Aus dem untersuchten Frequenzspektrum ergeben sich mittels der Datenverarbeitung (19), je nach dem erforschten Element absolute und, oder relative Werte in dem Arteriensystem, in der intracellulären Flüssigkeit und in der gesamten intra- und extracellulären Flüssigkeit. Die erhaltenen Ergebnisse können entweder direkt mittels der Dosiereinrichtung (101) zu einem geschlossenen Regelkreis, oder über die Anzeige (111), zur Auswertung für die Diagnose und die notwendige Therapie benützt werden.

Die Fig. 3 zeigt die prinzipielle Bauweise der Sende-Empfangsspule, wobei (31) die Sendespule und (32) die Empfangsspule bezeichnet.

Es ist von großer Bedeutung (Fig. 4), daß während der Meßzeit keine Bewegungsartefakte vorkommen, die durch die Bewegung des Fingers entstehen könnten. Deshalb werden bei beiden Enden der Sende-Empfangs-Spule (22), die Unterstützungsringe (21) und (23) eingebaut, die durch ein elastisches oder mechanisches Element das untersuchte Fingersegment unterstützen und befestigen, ohne daß die Blutversorgung beeinträchtigt wird. Dies wird mittels Pulsaufnehmers (24) kontrolliert.

Im Falle, daß man die Pulsaufnahme und die NMR-Spektren vom selben Finger nimmt, kann man den Pulsaufnehmer nicht fix konstruieren, sondern auch einstellbar auf einer Bahn, die ihm erlaubt, sich auf einer bestimmten Trajektorie zu bewegen, die der natürlichen Lage des menschlichen Fingers entspricht. Der Normalzustand des Pulsaufnehmers ist etwas entfernt von der Sende-Empfangsspule, so daß der Finger nach Durchgang der Spule den Pulsaufnehmer berührt. Bei entsprechender Ausbildung der Befestigung des Pulsaufnehmers wird sich dieser

durch leichtes Drücken auf einer Bahn bewegen, die entweder eine waagerechte ist, oder der Form des Fingers entspricht.

Der Pulsaufnehmer wird über eine Federung nach Rückziehen des Fingers wieder in den Normalstand zurückkommen. Durch diese Konstruktion ist es möglich, mit der gleichen Anlage verschiedene Bereiche eines Fingers zu untersuchen: Grundglied oder Mittelglied.

Informationsgehalt des NMR-Spektrums

Relative Werte

Kerne in unterschiedlichen chemischen Umgebungen haben unterschiedliche Resonanzfrequenzen (ppm-Unterschiede). Diese Unterschiede werden „chemische Verschiebung“ genannt. Die chemische Verschiebung ist eine relative Größe und muß immer auf ein Standardsignal bezogen werden, dem ein bestimmter Wert definitionsgemäß zugeordnet wird.

$$\text{Chemische Verschiebung} = \frac{f_0 - f_{\text{ref}}}{f_{\text{ref}}}$$

wo:

f_0 - Resonanzfrequenz des Kernes

f_{ref} - Resonanzfrequenz der Referenzverbindung bei der gleichen Feldstärke wie f_0

Absolute Werte (Konzentration)

Die Signalfäche ist proportional der Anzahl der Kerne, die sich in Resonanz befinden, und entspricht der Konzentration der verschiedenen Moleküle und ist daher ein absoluter Wert.

Auswertung

Das erfindungsgemäße Meßverfahren erlaubt die differenzierte Untersuchung der wichtigsten biologischen Moleküle und Elemente, sowohl im Blutplasma als auch in der intracellulären Flüssigkeit der Zellen. Dies ist bei der Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut mit direkten Meßmethoden, als auch bei indirekten Meßmethoden von sehr großer Bedeutung. Zusätzlich erlaubt die nicht invasive und schnelle Meßmethode die besten Voraussetzungen für die erfolgreiche Therapie und Behandlung der Extremfälle, Hyperosmolarität, Exsiccose und Acidose, durch die Möglichkeit der Untersuchung von anderen lebenswichtigen Parametern (Na, Cl, K.) sowohl im Blutplasma, als auch in intracellulären Flüssigkeiten.

Absolute direkte Messungen (für Diabetes melitus)

Der Diabetes charakterisiert sich durch verminderten Eintritt der Glucose in das Gewebe und durch vermehrte Freisetzung der Glucose in den Blutkreislauf durch die Leber. Dadurch ergibt sich ein intracellulärer Glucosemangel und ein extracellulärer Glucoseüberschuß. Durch die neue Meßmethode und durch das hochempfindliche NMR-Spektrometer ist es möglich, durch die Analyse von ^{13}C sowohl den absoluten Wert der Glucose im intracellulären und extracellulären Bereich zu bestimmen, als auch die Glucosendifferenz zwischen den zwei Bereichen mit einer sehr hohen Genauigkeit zu berechnen.

Bei geringer Hyperglykämie erfolgt durch die Überschreitung der Glucose-Rückresorptions-Kapazität der Niere, Glucosurie (nicht in allen Fällen) und Diurese die zu einem Na und K Verlust im Harn führen. Die Hypervolämie charakterisiert sich durch Na- und Cl-Verluste im Urin.

Die erhaltenen Informationen spielen eine äußerst große Rolle bei der raschen und sicheren Diagnostizierung der verschiedenen Arten von Coma bei Diabetikern und bei der richtigen Behandlung in solchen Fällen durch Kalium- und Natriumersatztherapien.

Durch die neue Methode ist es möglich, in sehr kurzer Zeit und mit sehr großer Sicherheit die Diagnose des Coma diabeticum zu bestimmen und durch die Verarbeitung der aufgenommenen Informationen über den Zustand der Blutparameter die Infusionsrate der verschiedenen, zugeführten Ersatzelemente zu bestimmen. (Insulin, Na, K, hypotone Flüssigkeit, physiologische NaCl-Lösungen)

Absolute indirekte Messung (Diabetes melitus)

Die Fettstoffwechsel-Störungen beim Diabetiker sind verursacht von der verminderten Fettsäuren-Bildung aus Glucose aufgrund intracellulären Glucose-Mangels. Der freie Fettsäuren-Spiegel geht mit den Blutglucosespiegel parallel und ist in gewisser Beziehung ein besserer Gradmesser für die Schwere eines Diabetes, als der Blutzuckerspiegel.

Dadurch kann man durch die differenzierte Messung in intra- und extracellulärer Flüssigkeit der freien Fettsäuren (^{13}C -Spektrum und CH_2 -Ketten des ^1H -Spektrums) Rückschlüsse über den Blutzuckergehalt und die Blutzuckerkrankheit ziehen.

5 Relative indirekte Messung (Diabetes melitus)

Ein typisches, aber nicht spezifisches Begleitsymptom des Diabetes melitus ist die metabolische Acidose. In der Leber und in anderen Geweben werden freie Fettsäuren zu Acetyl-CoA abgebaut. Bei Diabetes übersteigt jedoch die Menge an Acetyl-CoA die Fähigkeit der Gewebe dieses abzubauen (Citratzyklus). Überschüssiges Acetyl-CoA wird teilweise im Acetoacetyl-CoA und dann in der Leber in Acetessigsäure umgewandelt.

10 Acetessigsäure und ihre Derivate Aceton und B-Hydroxybuttersäure treten dann in großen Mengen in den Kreislauf ein. Die meisten von Acetessigsäure und B-Hydroxybuttersäure freigesetzten Wasserstoffionen werden abgepuffert, demnach entwickelt sich oft eine metabolische Acidose. Das arterielle Blutplasma pH-Wert schwankt um Mittelwerte von 7,4, der pH-Wert des venösen Blutes um 7,36. Bei einer physiologischen Schwankungsbreite von 7,35 bis 7,45 hat man eine dekompensierte oder unkomplexe Acidose oder Alkalose. Werte außerhalb von etwa 7,0 bis 7,7 sind mit dem Leben nicht mehr vereinbar.

15 Durch die Atemregulation, werden bei niedrigem pH-Wert des Blutplasmas die Atemzentren stimuliert, wodurch der pH-Wert des Blutes in bestimmten Grenzen bleibt. Der pH-Wert des Blutplasmas ist aber seinerseits auch von dem intracellulären pH-Wert verursacht und bestimmt. Durch die differenzielle Bestimmung des pH-Wertes im Blutplasma und im intracellulären Raum kann man Rückschlüsse ziehen, über die Ursachen und den Verlauf der Acidose (verursacht durch hohe Glucosekonzentration) und während der Therapie den Verlauf der Genesung kontrollieren.

20 Die Messung des pH-Wertes *in vivo* beruht auf der Abhängigkeit der chemischen Verschiebung des anorganischen Phosphatsignals (^{31}P -NMR-Spektrum) von der Wasserstoffionenkonzentration (Relative indirekte Messung). Aus dem ^{31}P -Spektrum bekommt man außerdem wertvolle Informationen über den Stoffwechselablauf, durch die Untersuchung der Konzentration von Zuckerphosphaten (bei Diabetikern niedrig, bei Insulinzufuhr dagegen durch die Beschleunigung der Glykolyse gesteigert). Diese Werte müssen aber für jeden Patienten speziell bestimmt werden, denn sie werden von Individualfaktoren verursacht (Alter, körperliche Tätigkeit).

25 Ebenfalls durch Untersuchung der Energiereserven in den intracellulären Raum (Kreatinphosphat, Adenosintriphosphate, anorganische Phosphate, Zuckerphosphate) kann man eine Hypoglykämie erkennen.

30 Die Untersuchungen des ^{31}P -Spektrums müssen im Ruhezustand durchgeführt werden, denn bei Beanspruchung der Muskelgewebe treten Konzentrationsänderungen der verschiedenen Phosphorverbindungen auf.

35 **PATENTANSPRÜCHE**

40 1. Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Elementen und Substanzen in wässrigen Lösungen, deren Atomkerne ein magnetisches Moment aufweisen, mittels Nuclear-Magnetic-Resonanz-Spektroskopie, bei der die angeregten Atomkerne in Abhängigkeit von den Relaxationszeiten und Repetitionszeiten der untersuchten Elementen und Substanzen und von der Dauer des Sende-Empfangsverlaufes einer hochfrequenten Sende-Empfangsspule der NMR-Spektroskopien ermittelt werden, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der angeregten Atomkerne durch die Strömungsverhältnisse im untersuchten Meßbereich, der aus einem definierten beweglichen, flüssigen Anteil und stehenden, flüssigen Anteil besteht, ermittelt wird, wobei aus den Anteilen bei verschiedenen Strömungszuständen die Konzentration der beweglichen flüssigen Elemente und stehenden flüssigen Elemente bestimmt wird.

45 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nuclear-Magnetic-Resonanz (NMR) Spektren einerseits bei maximaler Blutströmung, am Anfang der steigenden Flanke des Blutstrompulses, und andererseits im stationären Zustand des Blutstrompulses aufgenommen werden, und daß aus der Differenz der zwei Spektren die Konzentration der beweglichen und stationären Elemente ermittelt wird.

50 3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß bei kurzen Repetitionszeiten mehrere NMR-Spektren während einer Pulsperiode aufgenommen werden, während bei längeren Repetitionszeiten nach zwei oder mehreren Pulsperioden der Meßvorgang wiederholt wird, wobei die Messungen abwechselnd bei maximaler und minimaler Blutströmung durchgeführt werden.

4. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bestehend aus einer Sende-Empfangsspule, dadurch gekennzeichnet, daß die Sende-Empfangsspule (3) einen vorbestimmten Durchmesser aufweist, sodaß sie einen Bereich oder einen ganzen menschlichen Finger bei der Messung umschließt und wobei die Blutströmungsverhältnisse mit einem mit der Vorrichtung in Verbindung stehenden Pulsaufnehmer (2) erfassbar ist.

5

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß an den Enden der Sende-Empfangsspule (3) ein Befestigungsmittel für den Finger angeordnet ist.

10

Hiezu 3 Blatt Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

Ausgegeben

10. 9.1992

Blatt 1

Patentschrift Nr. AT 395 075 B

Int. Cl.⁵: G01N 24/08

G01N 24/00

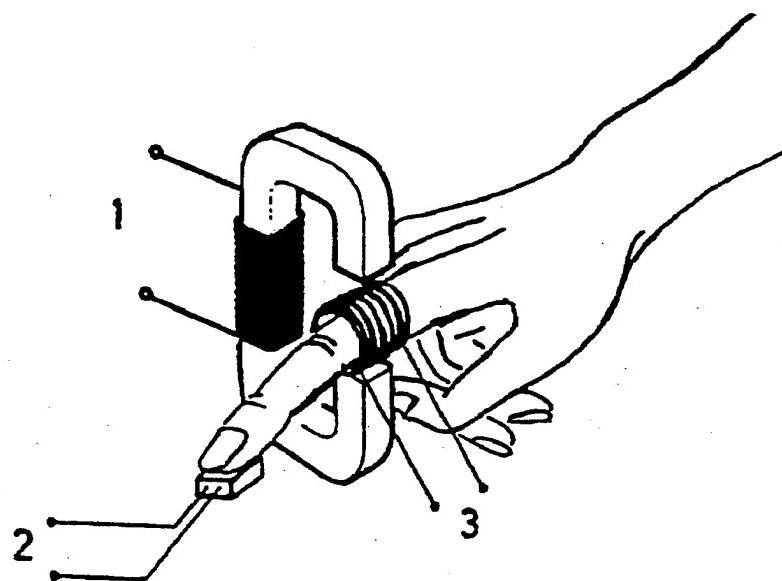


Fig. 1A.

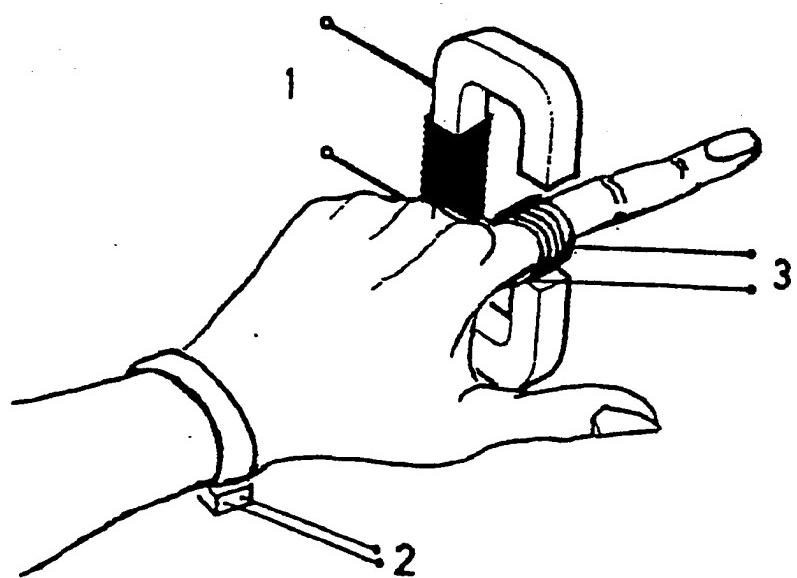


Fig. 1B.

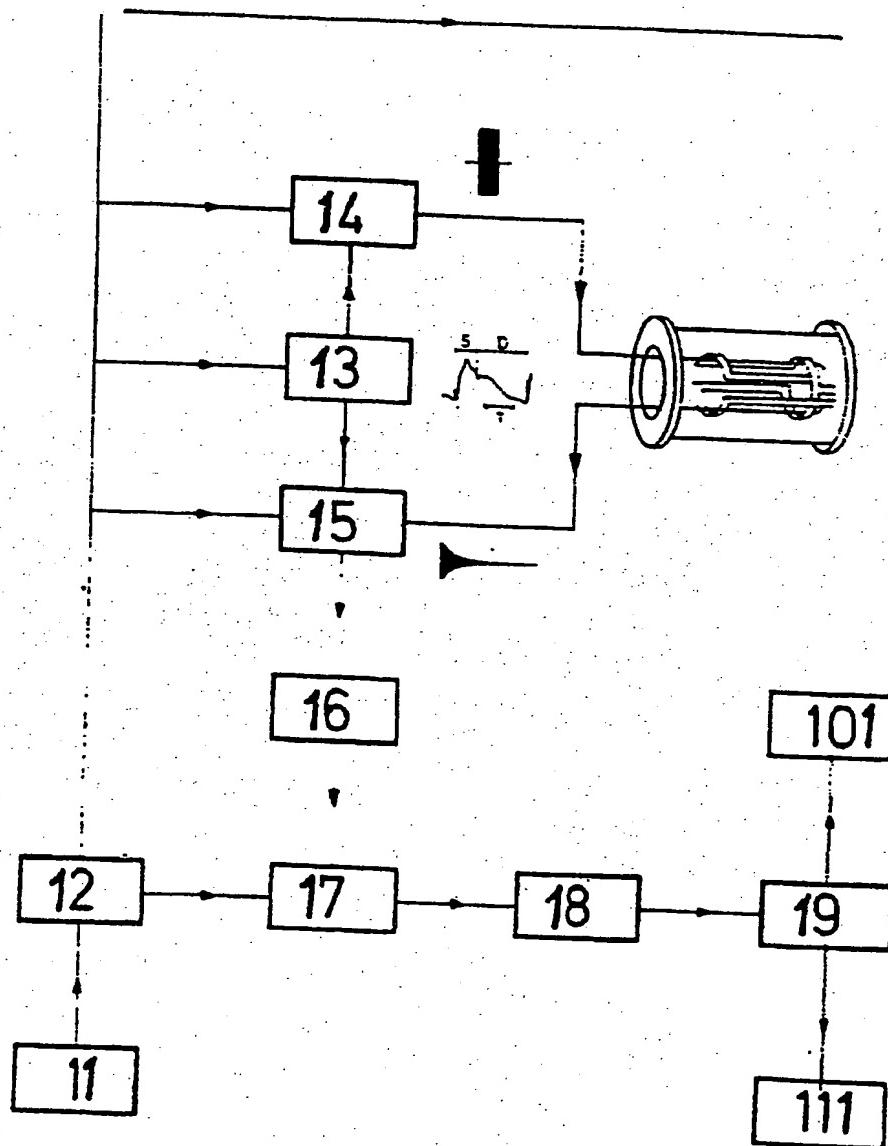


Fig. 2.

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

Patentschrift Nr. AT 395 075 B

Ausgegeben

10. 9.1992

Int. Cl. 5: G01N 24/08

Blatt 3

G01N 24/00

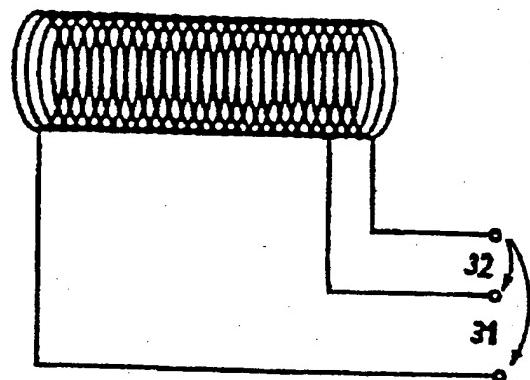


Fig. 3.

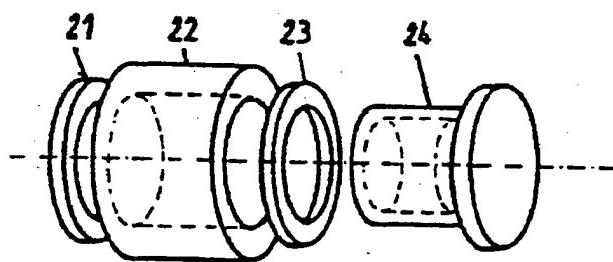


Fig. 4.